

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平7-508720

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成7年(1995)9月28日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 31/20	ADN	9454-4C	
A 2 3 L 1/30	Z	9359-4B	
A 6 1 K 31/23	ADD	9454-4C	
31/685		9454-4C	
35/78	ABN C	8217-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平5-519265	(71) 出願人	ニュー イングランド ディーコネス ホスピタル コーポレーション
(86) (22) 出願日	平成5年(1993)4月5日		アメリカ合衆国 02215 マサチューセツ、ボストン、ビルグリム ロード 185
(85) 翻訳文提出日	平成6年(1994)10月31日	(72) 発明者	フォース、アール、アーマー
(86) 国際出願番号	PCT/US93/03195		アメリカ合衆国 02146 マサチューセツ、ブルックライン、フィシャー アベニュー 50
(87) 国際公開番号	WO93/22271	(72) 発明者	マシオリ、エドワード エイ、
(87) 国際公開日	平成5年(1993)11月11日		アメリカ合衆国 02192 マサチューセツ、ニーダム、ドーソン ドライブ 63
(31) 優先権主張番号	876, 189	(74) 代理人	弁理士 倉内 基弘 (外1名)
(32) 優先日	1992年4月30日		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, CA, JP		

(54) 【発明の名称】 異化代謝の病気の影響を最小限にするための食餌療法用補給物としてのモノ不飽和脂肪

(57) 【要約】

脂肪酸摂取のタイプを調節された食餌療法食を個体に投与することによって個体における異化代謝の病気の影響を最小限にする方法が開示される。この食餌療法食は、ω9モノ不飽和脂肪酸、好ましくはオレイン酸、に富んだ油を含む。モノ不飽和脂肪酸に富んだ油には、オリーブ油、カノラ油及び高オレイン酸紅花油又は高オレイン酸ひまわり油が包含される。また、この食餌療法食は、個体における感染症を最小限にするため又は個体における感染症の危険性を最小限にするために、個体に投与することもできる。また、本発明の方法において有用な食餌療法用補給物及び構造規定された脂質も開示される。

請 求 の 範 囲

1. 個体における異化代謝の影響を最小限にする方法であって、脂肪酸摂取のタイプを調節された食餌療法食を個体に投与することから成り、該食餌療法食が主要脂肪酸成分としてω9モノ不飽和脂肪酸を有する油を主要脂質源として含有する、前記方法。

2. 前記モノ不飽和脂肪酸がオレイン酸である、請求の範囲第1項記載の方法。

3. 前記油がオリーブ油、カノラ油及び高オレイン酸紅花油又は高オレイン酸ひまわり油より成る群から選択される、請求の範囲第1項記載の方法。

4. 前記油の45～85%がω9モノ不飽和脂肪酸から成る、請求の範囲第1項記載の方法。

5. 前記モノ不飽和脂肪酸が前記食餌療法食中の全脂肪酸の15～85%を占める、請求の範囲第1項記載の方法。

6. 前記油が個体に投与される食餌療法食の全カロリーの5～75%を占める、請求の範囲第1項記載の方法。

ら成る、請求の範囲第10項記載の方法。

14. 前記モノ不飽和脂肪酸が前記食餌療法食中の全脂肪酸の15～85%を占める、請求の範囲第10項記載の方法。

15. 前記油が個体に投与される食餌療法食の全カロリーの5～75%を占める、請求の範囲第10項記載の方法。

16. 前記油が腸内投与される、請求の範囲第14項記載の方法。

17. 前記脂肪酸が腸内投与される、請求の範囲第15項記載の方法。

18. 前記油が水中に脂質1～40%を含有させたエマルジョンとして経口投与される、請求の範囲第10項記載の方法。

19. 前記個体が創傷感染症、褥瘡症、菌血症、膿瘍及び敗血症より成る群から選択される感染症で感染された患者である、請求の範囲第10項記載の方法。

20. 前記感染症が細菌、ウイルス、寄生虫及び菌より

7. 前記油が腸内投与される、請求の範囲第4項記載の方法。

8. 前記脂肪酸が腸内投与される、請求の範囲第5項記載の方法。

9. 前記油が水中に脂質1～40%を含有させたエマルジョンとして経口投与される、請求の範囲第1項記載の方法。

10. 個体における感染症の影響を最小限にし且つ感染症の危険性がある個体におけるその後の感染症の影響を最小限にする方法であって、脂肪酸摂取のタイプを調節された食餌療法食を個体に投与することから成り、該食餌療法食が主要脂肪酸成分としてω9モノ不飽和脂肪酸を有する油を主要脂質源として含有する、前記方法。

11. 前記モノ不飽和脂肪酸がオレイン酸である、請求の範囲第10項記載の方法。

12. 前記油がオリーブ油、カノラ油及び高オレイン酸紅花油又は高オレイン酸ひまわり油より成る群から選択される、請求の範囲第10項記載の方法。

13. 前記油の45～85%がω9モノ不飽和脂肪酸か

成る群から選択される感染症源によって引き起こされるものである、請求の範囲第10項記載の方法。

21. 個体が食餌療法食の投与の時に感染症の危険性がある、請求の範囲第10項記載の方法。

22. 前記の感染症の危険性がある個体が真性糖尿病又は化学療法による二次免疫抑制を持つ個体、蛋白質栄養不良の個体及び手術を受けた個体より成る群から選択される、請求の範囲第21項記載の方法。

23. 主要脂肪酸成分としてω9モノ不飽和脂肪酸を有する油少なくとも5～40重量%、乳化剤1～2重量%及び滅菌水を含む、非経口食餌療法用補給物。

24. 前記モノ不飽和脂肪酸がオレイン酸である、請求の範囲第23項記載の食餌療法用補給物。

25. 前記油がオリーブ油、カノラ油及び高オレイン酸紅花油又は高オレイン酸ひまわり油より成る群から選択される、請求の範囲第23項記載の食餌療法用補給物。

26. 前記乳化剤が卵黄卵脂質及び大豆卵脂質より成る群から選択される、請求の範囲第23項記載の食餌療法用補給物。

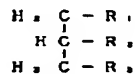
27. オスモル濃度変性剤1〜3重量%をさらに含む、請求の範囲第23項記載の食餌療法用補給物。

28. 前記オスモル濃度変性剤がグリセリンを含む、請求の範囲第27項記載の食餌療法用補給物。

29. 個体における異化代謝の病気の影響を最小限にする方法であって、請求の範囲第23項記載の食餌療法用補給物を個体に投与することを含む、前記方法。

30. 個体における感染症の影響を最小限にし且つ感染症の危険性がある個体におけるその後の感染症の影響を最小限にする方法であって、請求の範囲第23項記載の食餌療法用補給物を個体に投与することを含む、前記方法。

31. 次式：



(式中、 R_1 、 R_2 、及び R_3 の少なくとも1つはモノ不飽和脂肪酸であり、

それ以外の R_1 、 R_2 、及び R_3 は C_{12} 〜 C_{18} 飽和脂肪酸、 C_{12} 〜 C_{18} 脂肪酸及びそれらの混合物より成る群から選択される)

明 細 書

異化代謝の病気の影響を最小限にするための食餌療法用補給物としてのモノ不飽和脂肪

発明の背景

正常な栄養及び生理学的状態の下では、身体のエネルギー源としての食物の要求は主としてグルコース及び脂肪酸代謝によって満たされる。しかしながら、外傷やセブシスによって誘発される侵襲(stress)による異常代謝状態の際には、その影響の一つとして、脂肪及びグルコース利用の低減が起こる。これらの状態の下では、高速の身体の蛋白質異化代謝作用が起こる。この代謝応答は、蛋白質分解の促進及びエネルギー消費の増大、即ち過剰異化代謝の結果としてもたらす。体内での蛋白質異化代謝によって、分枝鎖状アミノ酸の酸化をもたらす先駆物質が形成され、そして糖新生物質としての肝代謝のためのアラニンの合成及び放出がもたらされる。尿による窒素の排出がしばしば増大し、個体は窒素のバランスが良くなる。侵襲が頑固なものであると、窒素損失は速には個体の蛋白質貯蔵を枯渇させ、疲れた身体の漸次の悪化及び多数の器官の機能不全の結果としてもたらす。

外傷やセブシスのような個体における損傷による侵襲は、しばしば腎臓等の全体的又は部分的な機能不全を伴う。これらの個体はしばしば病院加療を施され、蛋白質

の形の構造規定された脂質。

32. R_1 、 R_2 、及び R_3 の1つが ω 9モノ不飽和脂肪酸であり、 R_1 、 R_2 、及び R_3 の別の1つが C_{12} 〜 C_{18} 不飽和脂肪酸であり、且つ R_1 、 R_2 、及び R_3 の3番目のものが C_{12} 〜 C_{18} 飽和脂肪酸である、請求の範囲第31項記載の構造規定された脂質。

33. モノ不飽和脂肪酸がオレイン酸を含む、請求の範囲第31項記載の構造規定された脂質。

合成を維持し且つ栄養不良を防止するために、1日の栄養の要求の殆ど又は全部を非経口及び(又は)腸内経路で受けなければならない。例えば、多くの患者は脂肪酸源を含む総合的な非経口栄養を投与される。標準的な非経口栄養食餌療法食(diet)は、主要脂質源として、大豆油又は紅花油のいずれかから成る長鎖脂肪酸トリグリセリド(LCT)エマルションを有する。これらの油は ω 6脂肪酸、特にリノール酸を多く含む。

別の又は追加的な脂肪酸源として、6〜12個の炭素原子を有する主鎖を有する短鎖脂肪酸から形成された中鎖トリグリセリド(MCT)が様々な処方方に用いられている。MCTは長鎖トリグリセリドよりも迅速に代謝され、リンパ管経路よりもむしろ門脈経路で身体全体に入り込む。MCTの代謝生成物は、これが β 酸化を受けるところであるミトコンドリア内に入り込むためにカルニチンを必要としない。

流通している高蛋白質腸内液体栄養補給物の一つであるREPLETE(商標名)(クリンテック・ニュートリション・カンパニー(Clintec Nutrition Company))は、脂肪耐性によって起こる下痢を最小限にするためにMCTを提供する。別の腸内供給用処方方であるIMMUNO-AID(商標名)(ケンダル・マックゴウ・ラボラトリーズ・インコーポレイテッド(Kendall McGow Laboratories, Inc.))は、脂肪酸源としてMCT及びカノラ(canola)油の両方を含み、免疫無防備状態の侵襲を持つ患者にお

ける免疫機能を改善することが報告されている。カノラ油は、IMMUNO-AIDの文献中に ω 3脂肪酸源として組成物中に含まれるものとして議論されており、動物モデルにおいて細胞媒介性免疫応答を改善することが報告されている。

カノラ油は ω 3脂肪酸を提供するだけでなく、カノナ油及びオリーブ油は天然の最も豊富なモノ不飽和脂肪酸である。別の新しい腸内製品であるPROMOTE（商標名）〔ロス・ラボラトリーズ（Ross Laboratories）〕は、高オレイン酸红花油（本明細書において用語「高オレイン酸」のような「高〜」（〜部分は物質名）とは、「オレイン酸含有率が高い」のような「〜の含有率が高い」という意味を持ち、従って「高オレイン酸红花油」とは、「オレイン酸含有率が高い红花油」を表わす）、カノラ油及びMCTを脂質源として用いる。カノラ油、オリーブ油及び高オレイン酸红花油中の主要モノ不飽和脂肪酸は、 ω 9モノ不飽和脂肪酸の一種であるオレイン酸である。モノ不飽和油は、20個の炭素原子を有する脂肪酸まで長くはならない。従って、 ω 3及び ω 6脂肪酸のようなポリ不飽和脂肪酸を多く含む油とは違って、モノ不飽和油を投与しても、これがプロスタグリン合成経路において脂肪酸からプロスタグランジンを形成する物質としての働きをすることはしない。この系におけるある種のプロスタグランジンの量、特に「E2」シリーズのプロスタグランジンの高い含有率は、動物研究において

る。オレイン酸に富んだ（約45〜85%）油には、オリーブ油、カノラ油及び高オレイン酸红花油又は高オレイン酸ひまわり油が含まれる。

この高モノ不飽和脂肪酸食餌療法食を用いて処置されるべき個体は、様々な理由で異化代謝がある個体である。例えば、異化代謝は手術、火傷、外傷又は炎症に起因するものであってよく、また、個体は、食餌療法食の投与の時点で感染症を持っている個体であってもよく、ある種の免疫無防備状態のために感染症の危険性が高い個体であってもよい。感染症の危険性がある個体としては、高血糖症若しくは化学療法による二次免疫抑制を患った個体、蛋白質栄養不良の患者、又は手術、例えば腹部若しくは胸部の手術を受けた患者が挙げられる。モノ不飽和脂肪酸に富んだ油は腸内経路又は非経口で投与することができるが、非経口投与による場合には身体による吸収がより良好であるために、この非経口投与が好ましい。優勢を持った状態にある患者はしばしば、長鎖脂肪酸はもちろんであるが食物を吸収するのが困難であることがある。 ω 9モノ不飽和脂肪酸は、食餌療法食中の全脂肪酸の15〜85%を占めることができ、全カロリー5〜75%を提供することができる。

ω 9モノ不飽和脂肪は様々な方法で与えることができる。例えば、食餌療法食には高オレイン酸油のみを含有させることもでき、また、 ω 9モノ不飽和脂肪を含有する油と中鎖トリグリセリド又は魚油のような他の脂肪酸源

内蔵薬に対する有害応答に関連があることが示されているので、主として油によってその量を低減することは、価値上の正の影響を持つ。

従って、本発明の目的は、脂肪酸含有率の変更を含む食餌療法を用いて代謝疾患（代謝に関する疾患）又はセブシスを持つ患者を処置する方法を提供することにある。

本発明の別の目的は、患者が代謝疾患又はセブシスによる攻撃と戦う助けをすることができる腸内経路又は非経口溶液を提供することにある。

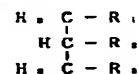
本発明のさらなる目的は、MCTの含有率が高いことによって引き起こされる問題点がない低減されたポリ不飽和脂肪酸含有率を有する腸内経路又は非経口食餌療法食を提供することにある。

これらの目的及び他の目的並びに本発明の特徴は、詳細な説明から明らかであろう。

発明の概要

本発明は、個体におけるセブシスに対する応答又は異化代謝の病気の影響を最小限にする方法と特徴とする。この方法は、脂肪酸摂取のタイプを調節された食餌療法食、好ましくは非経口食餌療法食を個体に投与することから成る。本発明の食餌療法食は、主要脂肪酸成分として ω 9モノ不飽和脂肪酸を有する油を主要脂質源として含む。好ましい ω 9モノ不飽和脂肪酸はオレイン酸であ

どの物理的混合物もあり得る。これら他の油は、必須脂肪酸を提供するために必要なことがある。別法として、 ω 9モノ不飽和油は、構造規定された（structured）脂質の一部として投与することもできる。この構造規定された脂質は、次の形：



（式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 の少なくとも1つはモノ不飽和脂肪であり、

それ以外の R_1 、 R_2 及び R_3 は C_{12} 〜 C_{24} 飽和脂肪、 C_{12} 〜 C_{24} の主として不飽和の脂肪及びそれらの混合物より成る群から選択される）

を持つことができる。好ましい構造規定された脂質は、 C_{12} 〜 C_{24} 脂肪1個、 ω 9モノ不飽和脂肪（例えばオレイン酸）1個及び C_{12} 〜 C_{24} 不飽和脂肪（例えばリノール酸又はリノレン酸）1個を含有するものである。

本発明はまた、主要脂肪酸成分として ω 9モノ不飽和脂肪酸を有する油少なくとも10〜90重量%、乳化剤1〜2重量%及び滅菌水を含む食餌療法用補給物、好ましくは非経口食餌療法用補給物をも特徴とする。この食餌療法用補給物にはまた、重量オスモル濃度調整剤及び他の必須栄養分をも含有させることができる。この食餌療法用補給物は、個体における感染症若しくは異化代謝の病気の影響を最小限にするため又は個体における感染

症の危険性を最小限にするために、個体に投与することができる。

発明の詳細な説明

本発明は、異化代謝の病気の影響を最小限にするための方法、食餌療法食及び食餌療法用補助物に関する。この方法は、手術、外傷又は火傷の損傷の後の異化代謝の役職を要している個体に提供される脂肪酸のタイプの食餌療法的調節を利用する。この方法において有用な食餌療法食は、主要脂肪酸成分としてモノ不飽和脂肪酸を有する油を主要脂質源として含有し、個体に投与される。この食餌療法食は腸内経路で投与することもできるが、非経口投与が好ましい。オリーブ油及びカノラ油は主要脂肪酸成分としてモノ不飽和脂肪酸であるオレイン酸を有し、便調を持つ個体に投与するための油源として好ましい。この食餌療法食は、異化代謝の病気の際の個体の生理機能の改善された補助（例えば代謝性アシドーシス（酸血症）の軽減、低血圧症の軽減、及び代謝速度の維持の改善）を提供する。処置されるべき個体は、外傷、火傷、エイズ、セプシス、傷又は手術によって異化代謝がある個体であってよい。

また、主要脂肪酸成分として ω 9モノ不飽和脂肪酸を有する油を含む食餌療法食は、個体における感染症の影響を最小限にするため又は感染症の危険性がある個体におけるその後の感染症の危険性を最小限にするために、

脂肪酸とのエステルである。また、オリーブ油は少量の遊離脂肪酸、グリセロール、ホスファチド、顔料、炭水化物、ステロール及び樹脂質をも含有する。オリーブ油中にグリセリドとして存在する主要な脂肪酸は、オレイン酸（18:1）、リノール酸（18:2）、パルミトレイン酸（16:1）、パルミチン酸（16:0）及びステアリン酸（18:0）である。3種の主な脂肪酸は、典型的には次の範囲で存在する：オレイン酸56～83%、パルミチン酸7～20%、及びリノール酸3～20%。カノラ油は典型的にはオレイン酸62～83%及び ω 3脂肪酸10%を含む。高オレイン酸紅花油及び高オレイン酸ひまわり油は ω 8モノ不飽和脂肪酸を60～80%有することができ、残りの油として主として ω 6脂肪酸（例えばリノール酸）を有することができる。これらの油は、単位容量当たりのモノ不飽和脂肪酸の割合を高くするために濃縮することもできる。

主要脂肪酸成分として ω 9モノ不飽和脂肪酸を有する油は、腸内経路で又は非経口で個体に投与することができる。油を非経口で投与する場合、これは通常水中に脂質1～40%を含有させたエマルションの形にある。このエマルションは、最終モノ不飽和脂肪酸濃度を1～30%にするために、他の栄養分と組合せることができる。

また、本発明は、主要脂肪酸成分として ω 9モノ不飽和脂肪酸を有する油10～90重量%、乳化剤1～2部

個体に投与することもできる。感染症の危険性がある個体としては、真性糖尿病若しくは化学療法による二次免疫抑制を患った個体、蛋白質栄養不良の個体、又は腹部の手術を受けた個体が挙げられる。この感染症は、創傷感染症、菌血症、菌血症、菌血症又は敗血症であることができる。これらの感染症は、細菌（例えば *E. coli*、*Pseudomonas*、*Klebsiella*、*Staphylococcus aureus* 又は *albus*）、ウイルス（例えば *Herpes simplex* 又は *zoster*）、寄生虫及び菌（例えば *Candida*）を含む様々な感染症菌によって引き起こされる。

慣用の食餌療法用補助物は、脂質又は脂肪酸源として主として大豆油又は紅花油を有する。これらの ω 6脂肪酸を優勢量で含有する油をモノ不飽和脂肪酸含有油に置き換えることによって、異化代謝の病気の影響又は個体における感染症の影響若しくは感染症の危険性を低減することができる。本発明の食餌療法食中に含有される油は典型的には、 ω 9モノ不飽和脂肪酸を45～85%含み、食餌療法食の全カロリーの5～75%を占める。モノ不飽和脂肪酸は、食餌療法食中の全脂肪酸の15～85%を占めるのが好ましい。

便調を持つ個体を処置するのに有用な好ましい油は、オレイン酸に富んだカノラ油及びオリーブ油である。また、高オレイン酸紅花油又は高オレイン酸ひまわり油を用いることもできる。オリーブ油は主にモノー及びトリグリセリドの混合物であり、これらはグリセロールと脂

量%及び無菌水を有する食餌療法用補助物、好ましくは非経口で用いるための食餌療法用補助物をも特徴とする。モノ不飽和脂肪酸の含有率は、より高い（25～75%）のが好ましい。この補助物において有用な乳化剤としては、卵黄磷脂質及び大豆卵黄脂質が挙げられる。また、この食餌療法用補助物は、グリセリンのような重量オスモル濃度安定剤1～3%をも含有することができる。かかる食餌療法用補助物は、個体における異化代謝の病気の影響を最小限にするため又は個体における感染症の影響若しくは感染症の危険性がある個体におけるその後の感染症を最小限にするために、投与することができる。

以下の非限定的な実施例は、本発明の有効性を示すだろう。

例1

この例は、動物に ω 8脂肪酸に富んだ油を含有する食餌療法食を供給した場合よりもむしろ主要脂質源が ω 9モノ不飽和脂肪酸に富んだ油である食餌療法食を供給した場合の方が、内毒素による攻撃を受けた際の内毒素性ショックの影響をより低減することができるということを示すものである。この研究には、次の脂肪を用いた。

・魚油又はメンハーゲン油（F1）

（ ω 3脂肪酸に富んだ油）；

- ・紅花油 (SA)
(ω 6 脂肪酸に富んだ油) ;
 - ・クロフサスグリ種子油 (BC)
(ω 6 脂肪酸 (リノール酸及びγ-リノレン酸)
に富んだ油) ;
 - ・中鎖トリグリセリド (MCT)
(主として飽和の C₈ 及び C₁₀ 脂肪酸) ;
- 並びに
- ・オリーブ油
(ω 9 モノ不飽和脂肪酸に富んだ油)。

内毒素性ショックに対する応答を覚えるための各脂質の特異的な効果を比較するために、雄のスプレグ・ドーリー (Sprague Dawley) 種ラット (体重 300 g) に前記脂肪のいずれか 1 種を含有する半精製食餌療法食又は標準食 (CH) を 7 週間供給 (給餌) した。

供給 (給餌) 期間の終了時に、8 時間の連続的な内毒素投与のために静脈カテーテルを入れた (3 mg/kg/時間)。内毒素は、E. coli (ディフコ・ラボラトリーズ (Difco Laboratories)) から調製されたリポ多糖である。また、血行の監視及び血液ガス採取のために動脈カテーテルをも挿入した。0、2、4、6 及び 8 時間目に、間接熱量法によって休止エネルギー消費 (REE) を計算した。REE は、Weir 式を用いて酸素消費及び CO₂ 生産から計算した。

食物は、標準ラット食物、及び脂肪源が調製され且つ

その食餌療法群について特定されるようにした半精製食餌療法食である。半精製食餌療法食 (標準ラット食物を除く) においては油含有率を高め、その食餌療法食が脂質を、通常は 5、5 重量% 含有するのに対して、ここでは 13 重量% 含有するようにした。これによって、食物のカロリーの内の脂質に由来する分が、標準食では 14% であるのと比べて、ここでは 27% になる。標準食では含有脂肪分が低く、MCT 食では 1 g 当たりには含有されるカロリーが僅かに低いことを除いて、全ての食物は等カロリーにした。

オリーブ油を供給された動物は、時間 7 における pH (pH 7.49; $p < 0.04$) 及び時間 8 における炭酸 HCO₃ (16 meq/l; $p < 0.008$) の 2 つのファクターによって証明されるように、発現したアシドーシスが最も低いという結果が示された。アシドーシスはしばしば蛋白質異化代謝を伴うので、アシドーシスが低くなったということは蛋白質異化代謝の程度がより低かったということになる。対照的に、クロフサスグリ種子油、標準食又は MCT を供給された動物はそれぞれ時間 7 における pH 7.45 を示し、また、魚油食は 7.47 の pH を有し、紅花油食は 7.46 の pH を有していた。さらに、クロフサスグリ種子油又は MCT を供給された動物の時間 8 における炭酸 HCO₃ は 13 meq/l であり、他方、魚油、紅花油及び標準食についての値はそれぞれ 15、14 及び 15 meq/l だった。

た。また、この結果は、食物の質性によって異化代謝が低減されるということも示した。

別の重要な研究成果は休止エネルギー消費 (REE) にある。REE が維持されるということは、蛋白質異化代謝が最小限になり、異化代謝の障害に対する応答がより良好になるということを示す。オリーブ油を供給された動物群において REE が最もよく維持された (時間 8 において、オリーブ油については 125 kcal/kg/時間だったのに対し、標準食については 108 kcal/kg/時間だった。 $p < 0.03$)。従って、オリーブ油食は内毒素性ショックを処置するという点で有意の利点を提供した。

例 2

この例は、個体における異化代謝の病気の影響を最小限にするため又は感染症に対する抵抗性を高めるための食餌療法用補給物を形成させるための一つの操作を例示する。

食餌療法用補給物は油エマルションの形にあるのが好ましい。エマルション 1 l について、 ω 9 モノ不飽和脂肪酸に富んだ精製漂白油 50~400 g を、乳化剤 (例えば米国薬局方卵黄磷脂質) 約 11 g、重量オスモル濃度底性剤 (例えば米国薬局方グリセリン) 22.5 g、及び容量を 1 l にするための米国薬局方無菌水と混合する。特定のには、油をウーリング (Waring) ミキサー

のような 1600 rpm において作動する鋼鉄製の羽根を持つ高剪断ミキサーに添加する。この油に磷脂質をゆっくり添加し、8 分間高速で混合する。この磷脂質及び油の混合物に無菌水 800 ml を定常流で添加し、1600 rpm において 20 分間乳化させる。「ドロップディスページョンテスト (drop dispersion test)」によって、水中油エマルションが得られたことが確認される。粗大油エマルションが水中に自由に分散ししかし油中に分散しなくなるまで乳化を続ける。

次いで粗大エマルションを粒子寸法が 1 μ より小さくなるまで高速ホモジナイザーに 5 回通す。粒子寸法が 1 μ より小さくなった時に、さらに 5 回の高速ホモジナイザーの通過を行ない、各通過についてエマルションにグリセリンを添加する。後の方の 5 回の通過の際に、追加の水を添加して、最終的なエマルションの容量を最大 1 l のパッチにする。通常は、全てのものの容量を 10 倍に増やし、10 l のパッチを一度に混合する。

粒子寸法の測定のためにエマルションのアリコートを取っておく。粒子寸法は 0.24~0.75 μ の範囲であるべきである。次いで溶液を 5 μ 粒子フィルターを通して無菌で発熱物質のない排気された容器中に入れる。次いでエマルションを低温 (105℃) において 25 分間凍結する。この溶液を室温まで冷却し、暗所に 9℃ において 1 週間野眠する。患者に投与する前に、試料を粒子寸法及び細菌又は内毒素の汚染物質の存在について再

検査する。もしも粒子寸法が1μより大きかったり内毒濃度が1ngより大きかったりしたら、そのエマルシ
 ンのバッチは廃棄する。

ここに開示された方法及び食餌療法用補助物は必ず個
 体における異化代謝を防止し又は感染症の攻撃を防止す
 るわけではないが、異化代謝の病気の影響を最小限にし
 且つ感染した患者の生存を促進する。ここに記載された
 特定のな方法及び食餌療法用補助物は例示としてのもの
 であり、当業者ならばこれらの操作のその他の変性及び
 変更を決定することができる。かかる他の変性及び変更
 は、送付した請求の範囲の中に包含される。

国際調査報告		International application No. PCT/US83/0295
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC3: C07C 49/32; A61K 31/22; 31/29 US CL: 562/283; 514/549.340 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classifications and IPC		
B. FIELDS SEARCHED All known documents searched (classification system followed by classification symbols) U.S.: 562/283; 514/549.340		
Documents searched other than business documents to the extent that such documents are included in the fields searched		
Searches have been conducted during the international search phase of this case and, where practicable, search terms used		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	References to claim No.
Y	US.A., 4,752,618 (Mascioni et al.) 21 June 1988 See column 3, line 65- column 4, line 4.	23-28
Y	US.A., 4,196,218 (Thiele) 01 April 1980 See column 9, line 63- column 10, line 25; column 31, lines 57-58 and column 32, lines 20 and 21.	23-28
Y	Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 28th edition (1982) p. 697, column 2, paragraph 2.	23-28
Y	US.A., 4,733,963 (Sandack et al.) 28 June 1988 See column 2, lines 16-36 and 45-64	31-33
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of this C. <input type="checkbox"/> See patent family names.		
* Symbols indicating the nature of the documents: "A" documents published in the form of a patent or an application for a patent "U" documents published in the form of a utility patent or an application for a utility patent "S" documents published in the form of a scientific paper or other document "O" documents published in the form of an official gazette or other document "P" documents published in the form of a periodical or other document "N" documents published in the form of a newspaper or other document "M" documents published in the form of a magazine or other document "L" documents published in the form of a letter or other document "T" documents published in the form of a technical report or other document "G" documents published in the form of a government report or other document "D" documents published in the form of a dictionary or other document "E" documents published in the form of an encyclopedia or other document "F" documents published in the form of a form or other document "H" documents published in the form of a handbook or other document "I" documents published in the form of an index or other document "J" documents published in the form of a journal or other document "K" documents published in the form of a book or other document "L" documents published in the form of a letter or other document "M" documents published in the form of a magazine or other document "N" documents published in the form of a newspaper or other document "O" documents published in the form of an official gazette or other document "P" documents published in the form of a periodical or other document "Q" documents published in the form of a questionnaire or other document "R" documents published in the form of a report or other document "S" documents published in the form of a scientific paper or other document "T" documents published in the form of a technical report or other document "U" documents published in the form of a utility patent or an application for a utility patent "V" documents published in the form of a verbal communication or other document "W" documents published in the form of a written communication or other document "X" documents published in the form of a drawing or other document "Y" documents published in the form of a photograph or other document "Z" documents published in the form of a drawing or other document		
Date of the latest completion of the international search		Date of closing of the international search report
03 JUNE 1993		10 JUN 1993
Name and mailing address of the ISALES Commissioner of Patents and Trademarks One PCT Washington, D.C. 20531 Priority No. NOT APPLICABLE Form PCT/ISA/210 (Inventor should file 1992)		Authorized officer RAY HENLEY SPECIAL AGENT IN CHARGE PATENT AND TRADEMARK OFFICE (202) 205-4233

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶
 C 0 7 C 69/58

識別記号 庁内整理番号
 9279 -4H

F I

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.